

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
1 mai 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/035062 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**A61K 31/41**

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/03439

(22) Date de dépôt international : 9 octobre 2002 (09.10.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/13936 26 octobre 2001 (26.10.2001) FR

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : COSNIER-PUCHEU, Sylvie [FR/FR]; 30, rue Belle Maguelone, F-34750 Villeneuve-les-Maguelone (FR). NISATO, Dino [IT/FR]; 2, rue de Terre-Rouge, F-34680 Saint-Georges d'Orques (FR). ROCCON, Alain [FR/FR]; 4, lotissement les Sophoras, F-34270 Sainte-Croix-de-Quintillargues (FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(54) Title: USE OF IRBESARTAN FOR THE PREPARATION OF MEDICAMENTS THAT ARE USED TO PREVENT OR TREAT PULMONARY HYPERTENSION

(54) Titre : UTILISATION DE L'IRBESARTAN POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS UTILES POUR LA PREVENTION OU LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE

(57) Abstract: The invention relates to the use of irbesartan for the preparation of medicaments that are used to prevent or treat pulmonary arterial hypertension or pulmonary hypertension.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation de l'irbésartan pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir ou traiter l'hypertension artérielle pulmonaire ou hypertension pulmonaire.

WO 03/035062 A1

UTILISATION DE L'IRBESARTAN POUR LA PREPARATION DE  
MEDICAMENTS UTILES POUR LA PREVENTION OU LE TRAITEMENT DE  
L'HYPERTENSION PULMONAIRE

5 La présente invention concerne une nouvelle utilisation de l'irbésartan pour la  
préparation de médicaments utiles pour la préparation de médicaments destinés à  
prévenir ou à traiter l'hypertension pulmonaire ou hypertension artérielle pulmonaire.

L'irbésartan est un antagoniste des récepteurs  $AT_1$  de l'angiotensine II.

10 Ce composé et son mode de préparation sont décrits dans les brevets EP 454 511  
et US 5 270 317.

L'irbésartan, seul ou en association avec un diurétique est indiqué dans le  
traitement de diverses affections cardiovasculaires, notamment l'hypertension et la  
néphropathie diabétique.

15 L'hypertension artérielle pulmonaire ou hypertension pulmonaire correspond à  
une augmentation de la pression dans le réseau artériel pulmonaire au-delà de 35 mm  
de Hg ; le pronostic vital de cette maladie est dramatique. Au cours de cette maladie,  
le calibre des vaisseaux et des artérioles pulmonaires se rétrécit et l'élévation de la  
pression qui en résulte retentit sur le ventricule droit ; peu à peu l'insuffisance  
ventriculaire droite se manifeste et s'aggrave.

20 L'effet du losartan, antagoniste des récepteurs  $AT_1$  de l'angiotensine II, a été testé  
dans cette maladie en utilisant un modèle animal dans lequel l'hypertension  
pulmonaire est induite par la monocrotaline. La monocrotaline (MCT) est une toxine  
alcaloïde qui induit des altérations vasculaires pulmonaires conduisant au  
développement de l'hypertension pulmonaire à l'origine d'une hypertrophie  
25 ventriculaire droite. Cette pathologie évolutive se traduit par une mortalité quasi totale  
des animaux en quelques semaines. Au stade terminal, on note la présence d'œdèmes  
pulmonaires.

Dans ce modèle, il a été trouvé par deux groupes d'auteurs différents que le  
losartan n'a pas d'effet :

30 - L. Cassis et al. : J. Pharmacol. Exp. Therap. 1992, 262(3), 1168-1172 et  
Biochem. Pharmacol., 1997, 54(1), 27-31,

- R. Kreutz et al. : Clin. Exp. Hypertens., 1996, 18(1), 101-111.

De façon surprenante, on a maintenant trouvé que l'irbésartan est, lui, actif sur ce  
modèle d'hypertension artérielle.

35

Ainsi la présente invention a pour objet l'utilisation de l'irbésartan pour la préparation de médicaments utiles dans la prévention ou le traitement de l'hypertension pulmonaire ou hypertension artérielle pulmonaire.

5 Selon la présente invention, on peut également utiliser l'irbésartan en association avec un autre principe actif, pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir ou traiter l'hypertension pulmonaire, par exemple un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide, un aquarétique, tel qu'un antagoniste des récepteurs V<sub>2</sub> de la vasopressine, un vasodilatateur, un anticoagulant, un inhibiteur des phosphodiesterases, la prostacycline, ou un antagoniste des récepteurs de l'endothéline tel que le bosentan.

10 Pour son utilisation en tant que médicament, l'irbésartan, un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de leurs solvats, seul ou en association avec un autre principe actif, doit être formulé en composition pharmaceutique.

15 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes  
20 par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les pilules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration transdermique, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

25 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient 50 à 500 mg, avantageusement de 75 à 300 mg de principe actif par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois par jour.

30 Pour le traitement de l'hypertension pulmonaire, selon la présente invention, on peut également choisir un traitement par inhalation ; dans ce cas les doses inhalées sont inférieures.

Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage  
35 approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés ou de gélules, on ajoute aux principes actifs, micronisés ou non, un mélange d'excipients pharmaceutiques qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, le mannitol, la cellulose microcristalline, l'amidon, le phosphate dicalcique, de liants  
5 comme par exemple la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylméthylcellulose, des agents délitants comme la polyvinylpyrrolidone réticulée, la carboxyméthylcellulose réticulée, la croscarmellose de sodium, des agents d'écoulement comme la silice, le talc, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhénate de glycérol, le stéaryl fumarate de sodium.

10 Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium, le polysorbate 80, le poloxamer 188 peuvent être ajoutés à la formulation.

Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud (hot-melt).

15 Les comprimés peuvent être nus ou dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriés.

Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

20 Les gélules peuvent être molles ou dures, pelliculées ou non de manière à avoir une activité flash, prolongée ou retardée (par exemple par une forme entérique). Elles peuvent contenir non seulement une formulation solide formulée comme précédemment pour les comprimés mais aussi des liquides ou des semi-solides.

25 Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif ou les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

30 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif ou les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone ou polyvidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

35 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants

pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

5 Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant, par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le polysorbate 80 ou le poloxamer 188. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

10 Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres, des sprays.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

15 Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane, des substituts des fréons ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

20 Le principe actif ou les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ - cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine ou méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

25 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser des implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

30 De façon préférentielle, l'irbésartan est administré par la voie orale, en une prise unique par jour ou par inhalation en utilisant un aérosol, une ou plusieurs fois par jour.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne aussi une méthode qui consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace d'irbésartan, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de leurs solvats.

#### Protocole expérimental

35 Des rats mâles, Sprague-Dawley, pesant environ 300g ont reçu une injection sous-cutanée de monocrotaline (MCT) à la dose de 80 mg/kg.

Le traitement à l'irbésartan a été initié soit 21 jours, soit 14 jours après injection de monocrotaline. L'irbésartan a été incorporé à la nourriture en poudre. Les animaux témoins ont reçu l'aliment seul.

Durant toute l'étude, les animaux ont été examinés quotidiennement.

5 Dans une première étude, l'irbesartan est administré seul à la dose de 50 mg/kg. Dans une seconde étude, l'irbesartan est administré seul à la dose de 30 mg/kg et en association avec l'hydrochlorothiazide (HCTZ) : irbesartan : 30mg/kg et HCTZ : 10 mg/kg.

Etude 1 :

10

### RESULTATS

Traitement initié au 21<sup>ème</sup> jour :

15

Groupes	Survie au 25 <sup>ème</sup> jour	Survie au 50 <sup>ème</sup> jour	Survie en fin d'étude (57 <sup>ème</sup> jour)
Témoins	100 % (18/18)	33 % (6/18)	17 % (3/18)
Irbésartan 50 mg/kg	100 % (18/18) -	72 % (13/18) p=0,043	61 % (11/18) p=0,015

Traitement initié au 14<sup>ème</sup> jour

20

Groupes	Survie au 25 <sup>ème</sup> jour	Survie au 50 <sup>ème</sup> jour	Survie en fin d'étude (100 <sup>ème</sup> jour)
Témoins	100 % (12/12)	33 % (4/12)	0 % (0/12)
Irbésartan 50 mg/kg	100 % (12/12) -	83 % (10/12) p=0,036	50 % (6/12) p=0,014

25

L'irbésartan, administré à la dose de 50 mg/kg/jour soit à partir du 21<sup>ème</sup> jour, soit à partir du 14<sup>ème</sup> jour post-MCT, a augmenté significativement le temps de survie des rats traités à la MCT.

30

Lorsque le traitement a été initié au 21<sup>ème</sup> jour, on observe à l'arrêt de l'étude que 17% des animaux témoins étaient encore en vie, versus 61 % des animaux traités à l'irbésartan (p=0,0153, test de Fisher). De plus, dans le groupe traité, il apparaît une augmentation significative de la durée de survie à partir du 35<sup>ème</sup> jour par rapport au groupe témoin (p=0,0160, test de log-rank).

35

Lorsque le traitement a été initié au 14<sup>ème</sup> jour, à l'arrêt de l'étude, alors que tous les animaux témoins étaient morts, 50 % des animaux traités à l'irbésartan étaient encore en vie (p=0,014, test de Fisher). De plus, il apparaît une augmentation

significative de la durée de survie globale estimée dans le groupe traité (> 93 jours) par rapport au groupe témoin (46 jours) ( $p=0,0001$ , test de log-rank).

Etude 2 :

RESULTATS

Traitement initié au 14<sup>ème</sup> jour

Groupes	Survie au 50 <sup>ème</sup> jour	Survie en fin d'étude (85 <sup>ème</sup> jour)
Témoins	16,7 % (4/24)	4,2 % (1/24)
Irbésartan 30 mg/kg	47,8 % (11/23)	0 % (0/23)
HCTZ 10 mg/kg	25 % (6/24)	4,2 % (1/24)
Irbésartan 30 mg/kg HCTZ 10 mg/kg	60,9 % (14/23)	39,1 % (9/23)

Cette étude, réalisée à une dose plus faible d'irbesartan que la première étude, met en évidence une augmentation de la durée de survie en fin d'étude des animaux traités avec l'association irbesartan + HCTZ, comparé à irbesartan seul ( $p = 0,0015$ , test de Fisher). La durée de survie estimée médiane est de 70 jours pour les animaux traités avec l'association versus 46 jours pour les animaux traités avec l'irbesartan seul ( $p = 0,0033$ , test de log-rank).

L'ensemble de ces résultats démontre un effet bénéfique de l'irbesartan sur la mortalité consécutive à une hypertension pulmonaire induite par injection de monocrotaline chez le rat. Cet effet bénéfique est potentialisé lorsque l'irbesartan est coadministré avec un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide.

EXEMPLES DE COMPRIMES

		EXEMPLE 1	EXEMPLE 2	EXEMPLE 3
	Irbésartan	75.00 mg	150.00 mg	300.00 mg
	Lactose, Monohydrate	15.38 mg	30.75 mg	61.50 mg
5	Cellulose microcristalline	19.50 mg	39.00 mg	78.00 mg
	Amidon de maïs pré-gélatinisé	22.50 mg	45.00 mg	90.00 mg
	Croscarmellose de sodium	7.50 mg	15.00 mg	30.00 mg
	Poloxamer 188	4.50 mg	9.00 mg	18.00 mg
	Silice colloïdale hydratée	4.12 mg	8.25 mg	16.50 mg
10	Stéarate de magnésium	1.50 mg	3.00 mg	6.00 mg
	Eau purifiée	qs	qs	qs
		150.00 mg	300.00 mg	600.00 mg
			EXEMPLE 4	EXEMPLE 5
15	Irbésartan		150.00 mg	300.00 mg
	Hydrochlorothiazide		12.50 mg	12.50 mg
	Lactose, Monohydrate		26.65 mg	65.80 mg
	Cellulose microcristalline		45.00 mg	90.00 mg
	Amidon de maïs pré-gélatinisé		45.00 mg	90.00 mg
20	Croscarmellose de sodium		15.00 mg	30.00 mg
	Oxyde de fer rouge		0.30 mg	0.60 mg
	Oxyde de fer jaune		0.30 mg	0.60 mg
	Silice colloïdale hydratée		2.25 mg	4.50 mg
	Stéarate de magnésium		3.00 mg	6.00 mg
25	Eau purifiée		qs	
			300.00 mg	600.00 mg
	EXEMPLE 6			
	Irbésartan micronisé	4 mg		
	Lactose	QS 20 mg		
30	Pour un dispositif d'inhalation de poudres composé de 7 disques de 8 doses d'un poids de 20 mg chacune.			
	EXEMPLE 7			
	Irbésartan micronisé	1 mg		
	Lactose	QS 6 mg		
35	Pour un dispositif d'inhalation de poudres contenant une cartouche de 12 alvéoles contenant chacune 4 mg de formulation.			



## EXEMPLE 8

Irbesartan micronisé 4 mg

Lactose 50 microns QS 20 mg

5 Pour une gélule de taille 3 terminée à 20 mg. Boîtes de 30 gélules. Dispositif d'inhalation de poudres.

## EXEMPLE 9

Irbesartan micronisé 600 mg

Fréon 12 14 g

10 Pour un flacon pressurisé avec valve doseuse contenant 150 doses.

## EXEMPLE 10

Irbesartan micronisé 600 mg

Fréon 11 4,7 g

Fréon 12 9,8 g

15 Pour un flacon pressurisé avec valve doseuse contenant 150 doses.

## EXEMPLE 11

Irbesartan micronisé 300 mg

HFA (hydrofluoroalcane) 134a 13 g

Trioléate de sorbitane 30 mg

20 Pour un flacon pressurisé avec valve doseuse contenant 150 doses.

## EXEMPLE 12

Irbesartan micronisé 300 mg

Fréon 11 4,7 g

Fréon 12 9,8 g

Acide oléique 40 mg

25 Pour un flacon pressurisé avec valve doseuse contenant 150 doses.

## EXEMPLE 13

Irbesartan micronisé 600 mg

HCTZ 25 mg

Fréon 12 14 g

30 Pour un flacon pressurisé avec valve doseuse contenant 150 doses.

## EXEMPLE 14

Irbesartan micronisé 300 mg

HCTZ 25 mg

HFA (hydrofluoroalcane) 13 g

35 Trioléate de sorbitane 30 mg

Pour un flacon pressurisé avec valve doseuse contenant 150 doses.

## REVENDEICATIONS

1. Utilisation de l'irbésartan pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir ou traiter l'hypertension artérielle pulmonaire ou hypertension pulmonaire.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1 dans laquelle l'irbesartan est associé à un autre principe actif choisi parmi un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide, un aquarétique, tel qu'un antagoniste des récepteurs  $V_2$  de la vasopressine, un vasodilatateur, un anticoagulant, un inhibiteur des phosphodiesterases, la prostacycline, ou un antagoniste des récepteurs de l'endothéline tel que le bosentan.
- 10 3. Utilisation selon la revendication 2 dans laquelle l'irbésartan est associé à l'hydrochlorothiazide.

15

20

25

30

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No  
PCT/FR 02/03439

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/41 A61P7/00 A61P9/12 //(A61K31/41,31:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, MEDLINE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HAVRANEK E P: "NEW CLASS OF DRUGS OFFERS BENEFITS IN HEART FAILURE" AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE, AMERICAN MEDICAL PUB., OLD BRIDGE, NJ, US, vol. 7, SUPPL, no. 4, July 1998 (1998-07), pages S374-S376, XP008004559 ISSN: 1096-1860	1,2
Y	the whole document --- -/--	3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 March 2003

Date of mailing of the international search report

03/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03439

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HAVRANEK E P ET AL: "DOSE-RELATED BENEFICIAL LONG-TERM HEMODYNAMIC AND CLINICAL EFFICACY OF IRBESARTAN IN HEART FAILURE" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, XX, XX, vol. 5, no. 33, April 1999 (1999-04), pages 1174-1181, XP001077741 ISSN: 0735-1097	1,2
Y	the whole document	3
Y	--- DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; retrieved from STN Database accession no. 1999046413 XP002204931 abstract & ROSENSTOCK ET AL.: "The effects of irbesartan added to hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in patients non-responsive to hydrochlorothiazide alone" J. LCIN. PHARMA. THER., vol. 23, no. 6, 1998, pages 433-440, abstract	3
A	--- LAURENT S ET AL: "THE ARTERIAL WALL: A NEW PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC TARGET" FUNDAMENTAL & CLINICAL PHARMACOLOGY, ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 3, no. 10, 1996, pages 243-257, XP008004566 ISSN: 0767-3981	1
Y	page 243 page 244, right-hand column, paragraph 2 page 249 -page 252, left-hand column page 254, right-hand column, last paragraph page 255; table III	2
A	--- GILLIS J C ET AL: "IRBESARTAN A REVIEW OF ITS PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES AND THERAPEUTIC USE IN THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 6, no. 54, December 1997 (1997-12), pages 885-902, XP008004554 ISSN: 0012-6667	1
Y	page 891, paragraph 1.5 page 895 -page 900 --- -/--	2,3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03439

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MARKHAM A ET AL: "IRBESARTAN AN UPDATED REVIEW OF ITS USE IN CARDIOVASCULAR DISORDER" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 5, no. 59, 2000, pages 1187-1206, XP008004567 ISSN: 0012-6667	1
Y	the whole document	2,3
A	CASSIS L A ET AL: "ANGIOTENSIN II AND MONOCROTALINE-INDUCED PULMONARY HYPERTENSION: EFFECT OF LOSARTAN (DUP 753), A NONPEPTIDE ANGIOTENSIN TYPE 1 RECEPTOR ANTAGONIST" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, US, vol. 3, no. 262, September 1992 (1992-09), pages 1168-1172, XP008004557 ISSN: 0022-3565 the whole document	1
A	CASSIS L ET AL: "LUNG ANGIOTENSIN RECEPTOR BINDING CHARACTERISTICS DURING THE DEVELOPMENT OF MONOCROTALINE-INDUCED PULMONARY HYPERTENSION" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 1, no. 54, 1 July 1997 (1997-07-01), pages 27-31, XP001077742 ISSN: 0006-2952 the whole document	1
A	MEANEY-MENDIOLEA E ET AL: "CLINICAL EFFECTIVENESS OF IRBESARTAN AND IRBERSARTAN PLUS HYDROCHLOROTHIAZIDE IN WOMEN WITH MILD TO MODERATE ESSENTIAL HYPERTENSION" CLINICAL DRUG INVESTIGATION, ADIS INTERNATIONAL, AUCKLAND, NZ, vol. 6, no. 19, 2000, pages 431-439, XP008004562 ISSN: 1173-2563 the whole document	1-3
A	EP 0 454 511 A (SANOFI SA) 30 October 1991 (1991-10-30) page 3, line 9 - line 15 page 12, line 55 - line 58 page 13, line 43 - line 45 example 5	1-3
	---	
	-/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03439

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CALDERONE A ET AL: "THE AT<sub>1</sub> RECEPTOR ANTAGONIST IRBESARTAN ATTENUATES CARDIAC HYPERTROPHY BUT DOES NOT SUPPRESS FIBRONECTIN EXPRESSION IN THE RAT MODEL OF MYOCARDIAL INFARCTION"</p> <p>CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, PULSUS GROUP, INC, XX, vol. SUPPL. F, no. 16, 20 October 2000 (2000-10-20), page 152F XP008004570 ISSN: 0828-282X the whole document</p>	1
Y	<p>MCLEOD A A ET AL: "DRUG TREATMENT OF PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION"</p> <p>DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 31, no. 2, 1986, pages 177-184, XP008013160 ISSN: 0012-6667 page 179; table I page 180, right-hand column page 181 point 4.3.5 page 183 point 4.4 and conclusions</p>	2
Y	<p>DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; November 1999 (1999-11) SCHERMULY R T ET AL: "Low-dose systemic phosphodiesterase inhibitors amplify the pulmonary vasodilatory response to inhaled prostacyclin in experimental pulmonary hypertension."</p> <p>Database accession no. NLM10556112 XP002235430 abstract &amp; AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE. UNITED STATES NOV 1999, vol. 160, no. 5 Pt 1, November 1999 (1999-11), pages 1500-1506, ISSN: 1073-449X</p>	2
Y	<p>ROBBINS I M ET AL: "ANGIOTENSIN II MEDIATES SYSTEMIC REBOUND HYPERTENSION AFTER CESSATION OF PROSTACYCLIN INFUSION IN SHEEP"</p> <p>JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, vol. 85, no. 2, August 1998 (1998-08), pages 731-737, XP001133785 ISSN: 8750-7587 the whole document</p>	2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03439

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GIERSBERGEN VAN P L M ET AL: "A DRUG INTERACTION STUDY BETWEEN BOSENTAN AND KETOCONAZOLE AND LOSARTAN" CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 69, no. 2, February 2001 (2001-02), page P67 XP008013098 ISSN: 0009-9236 abstract PIII-14 ---	2
A	MASSART P-E ET AL: "ANGIOTENSIN II AND ENDOTHELIN-1 RECEPTOR ANTAGONISTS HAVE CUMULATIVE HYPOTENSIVE EFFECTS IN CANINE PAGE HYPERTENSION" JOURNAL OF HYPERTENSION, CURRENT SCIENCE, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 16, no. 6, June 1998 (1998-06), pages 835-841, XP008013099 ISSN: 0263-6352 the whole document ---	2
A	CHANNICK R N ET AL: "Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study" LANCET, XX, XX, vol. 358, no. 9288, 6 October 2001 (2001-10-06), pages 1119-1123, XP004308211 ISSN: 0140-6736 the whole document ---	2
P,Y	HUY HAO DAO ET AL: "AN UPDATE ON THE STATUS OF ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS FOR HYPERTENSION" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 10, no. 11, November 2001 (2001-11), pages 1937-1946, XP008013096 ISSN: 1354-3784 page 1942, left-hand column page 1943, right-hand column -----	2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 02/03439

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
**see additional sheet - FURTHER INFORMATIONS PCT/ISA/210**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## Continuation of Box I.2

Claim 2 relates to compounds defined in terms of the pharmacological properties thereof (« a diuretic, an aquaretic, a vasopressin V2 receptor antagonist, a vasodilator, an anticoagulant, a phosphodiesterase inhibitor or an endothelin receptor antagonist”).

Said claim therefore covers all the compounds having these properties, while only a small number of such compounds are supported under the terms of PCT Article 6 and/or disclosed under the terms of PCT Article 5 by the application.

Moreover, none of the combinations according to Claim 2 (except for that of irbesartan with hydrochlorothiazide) has been illustrated via an example or sufficiently described to enable a person skilled in the art to carry out a meaningful search and compare the content of the present application with that of the prior art.

However, Claim 2 mentions two specific and clearly defined additional compounds (other than hydrochlorothiazide, bosentan or prostacyclin) which, though lacking support, enable a meaningful search covering said combinations to be carried out.

In the present case, the claim lacks the proper support and the application lacks sufficient disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought .

Consequently, the search was only directed to those parts of the claims relating to subject matter that appears to be clear, supported and sufficiently disclosed, i.e. the parts relating to combinations of irbesartan with hydrochlorothiazide, bosentan or prostacyclin.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report or in the course of the procedure under PCT Chapter II.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/03439

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0454511	A	30-10-1991	FR 2659967 A1	27-09-1991
			FR 2665702 A1	14-02-1992
			AT 167475 T	15-07-1998
			AU 641005 B2	09-09-1993
			AU 7561091 A	21-10-1991
			CA 2057913 A1	21-09-1991
			CS 9100745 A2	12-11-1991
			CZ 287225 B6	11-10-2000
			DE 69129606 D1	23-07-1998
			DE 69129606 T2	17-12-1998
			DK 454511 T3	06-04-1999
			EP 0454511 A1	30-10-1991
			ES 2119764 T3	16-10-1998
			FI 103407 B1	30-06-1999
			WO 9114679 A1	03-10-1991
			HK 1008918 A1	21-05-1999
			HU 67648 A2	28-04-1995
			HU 61284 A2	28-12-1992
			HU 9500555 A3	30-10-1995
			IE 910913 A1	25-09-1991
			IL 97612 A	31-08-1995
			IL 110820 A	27-11-1995
			JP 10279566 A	20-10-1998
			JP 2868313 B2	10-03-1999
			JP 4506222 T	29-10-1992
			KR 175310 B1	18-02-1999
			LT 586 A ,B	27-12-1994
			LU 90279 A9	21-10-1998
			LU 90371 A9	12-05-1999
			LV 10439 A ,B	20-02-1995
			MX 9203586 A1	01-07-1992
			NO 914528 A	17-01-1992
			NZ 237476 A	26-01-1994
			PL 293015 A1	08-02-1993
			PL 166581 B1	30-06-1995
			PL 166403 B1	31-05-1995
			PT 97078 A ,B	29-11-1991
			SG 49053 A1	18-05-1998
			SK 280096 B6	06-08-1999
			RU 2099331 C1	20-12-1997
			US 5352788 A	04-10-1994
			US 5559233 A	24-09-1996
			US 5270317 A	14-12-1993
			ZA 9102072 A	25-03-1992

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 02/03439

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K31/41 A61P7/00

A61P9/12 //(A61K31/41,31:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, EMBASE, MEDLINE

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	HAVRANEK E P: "NEW CLASS OF DRUGS OFFERS BENEFITS IN HEART FAILURE" AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE, AMERICAN MEDICAL PUB., OLD BRIDGE, NJ, US, vol. 7, SUPPL, no. 4, juillet 1998 (1998-07), pages S374-S376, XP008004559 ISSN: 1096-1860	1,2
Y	le document en entier ----- -/--	3

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 mars 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/04/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gac, G

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 02/03439

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	HAVRANEK E P ET AL: "DOSE-RELATED BENEFICIAL LONG-TERM HEMODYNAMIC AND CLINICAL EFFICACY OF IRBESARTAN IN HEART FAILURE" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, XX, XX, vol. 5, no. 33, avril 1999 (1999-04), pages 1174-1181, XP001077741 ISSN: 0735-1097	1,2
Y	le document en entier ---	3
Y	DATABASE EMBASE 'en ligne! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; retrieved from STN Database accession no. 1999046413 XP002204931 abrégé & ROSENSTOCK ET AL.: "The effects of irbesartan added to hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in patients non-responsive to hydrochlorothiazide alone" J. LCIN. PHARMA. THER., vol. 23, no. 6, 1998, pages 433-440, abrégé	3
A	LAURENT S ET AL: "THE ARTERIAL WALL: A NEW PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC TARGET" FUNDAMENTAL & CLINICAL PHARMACOLOGY, ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 3, no. 10, 1996, pages 243-257, XP008004566 ISSN: 0767-3981	1
Y	page 243 page 244, colonne de droite, alinéa 2 page 249 -page 252, colonne de gauche page 254, colonne de droite, dernier alinéa page 255; tableau III ---	2
A	GILLIS J C ET AL: "IRBESARTAN A REVIEW OF ITS PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES AND THERAPEUTIC USE IN THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 6, no. 54, décembre 1997 (1997-12), pages 885-902, XP008004554 ISSN: 0012-6667	1
Y	page 891, alinéa 1.5 page 895 -page 900 --- -/--	2,3

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02/03439

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	MARKHAM A ET AL: "IRBESARTAN AN UPDATED REVIEW OF ITS USE IN CARDIOVASCULAR DISORDER" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 5, no. 59, 2000, pages 1187-1206, XP008004567 ISSN: 0012-6667	1
Y	le document en entier ---	2,3
A	CASSIS L A ET AL: "ANGIOTENSIN II AND MONOCROTALINE-INDUCED PULMONARY HYPERTENSION: EFFECT OF LOSARTAN (DUP 753), A NONPEPTIDE ANGIOTENSIN TYPE 1 RECEPTOR ANTAGONIST" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, US, vol. 3, no. 262, septembre 1992 (1992-09), pages 1168-1172, XP008004557 ISSN: 0022-3565 le document en entier ---	1
A	CASSIS L ET AL: "LUNG ANGIOTENSIN RECEPTOR BINDING CHARACTERISTICS DURING THE DEVELOPMENT OF MONOCROTALINE-INDUCED PULMONARY HYPERTENSION" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 1, no. 54, 1 juillet 1997 (1997-07-01), pages 27-31, XP001077742 ISSN: 0006-2952 le document en entier ---	1
A	MEANEY-MENDIOLEA E ET AL: "CLINICAL EFFECTIVENESS OF IRBESARTAN AND IRBERSARTAN PLUS HYDROCHLOROTHIAZIDE IN WOMEN WITH MILD TO MODERATE ESSENTIAL HYPERTENSION" CLINICAL DRUG INVESTIGATION, ADIS INTERNATIONAL, AUCKLAND, NZ, vol. 6, no. 19, 2000, pages 431-439, XP008004562 ISSN: 1173-2563 le document en entier ---	1-3
A	EP 0 454 511 A (SANOFI SA) 30 octobre 1991 (1991-10-30) page 3, ligne 9 - ligne 15 page 12, ligne 55 - ligne 58 page 13, ligne 43 - ligne 45 exemple 5 --- -/--	1-3

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 02/03439

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>CALDERONE A ET AL: "THE AT<sub>1</sub> RECEPTOR ANTAGONIST IRBESARTAN ATTENUATES CARDIAC HYPERTROPHY BUT DOES NOT SUPPRESS FIBRONECTIN EXPRESSION IN THE RAT MODEL OF MYOCARDIAL INFARCTION"</p> <p>CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, PULSUS GROUP, INC, XX, vol. SUPPL. F, no. 16, 20 octobre 2000 (2000-10-20), page 152F</p> <p>XP008004570</p> <p>ISSN: 0828-282X</p> <p>le document en entier</p>	1
Y	<p>MCLEOD A A ET AL: "DRUG TREATMENT OF PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION"</p> <p>DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 31, no. 2, 1986, pages 177-184,</p> <p>XP008013160</p> <p>ISSN: 0012-6667</p> <p>page 179; tableau I</p> <p>page 180, colonne de droite</p> <p>page 181 point 4.3.5</p> <p>page 183 point 4.4 and conclusions</p>	2
Y	<p>DATABASE MEDLINE 'en ligne!</p> <p>US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; novembre 1999 (1999-11)</p> <p>SCHERMULY R T ET AL: "Low-dose systemic phosphodiesterase inhibitors amplify the pulmonary vasodilatory response to inhaled prostacyclin in experimental pulmonary hypertension."</p> <p>Database accession no. NLM10556112</p> <p>XP002235430</p> <p>abrégé</p> <p>&amp; AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE. UNITED STATES NOV 1999, vol. 160, no. 5 Pt 1, novembre 1999 (1999-11), pages 1500-1506, ISSN: 1073-449X</p>	2
Y	<p>ROBBINS I M ET AL: "ANGIOTENSIN II MEDIATES SYSTEMIC REBOUND HYPERTENSION AFTER CESSATION OF PROSTACYCLIN INFUSION IN SHEEP"</p> <p>JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, vol. 85, no. 2, août 1998 (1998-08), pages 731-737, XP001133785</p> <p>ISSN: 8750-7587</p> <p>le document en entier</p>	2

-/--

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 02/03439

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>GIERSBERGEN VAN P L M ET AL: "A DRUG INTERACTION STUDY BETWEEN BOSENTAN AND KETOCONAZOLE AND LOSARTAN" CLINICAL PHARMACOLOGY &amp; THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 69, no. 2, février 2001 (2001-02), page P67 XP008013098 ISSN: 0009-9236 abstract PIII-14</p>	2
A	<p>MASSART P-E ET AL: "ANGIOTENSIN II AND ENDOTHELIN-1 RECEPTOR ANTAGONISTS HAVE CUMULATIVE HYPOTENSIVE EFFECTS IN CANINE PAGE HYPERTENSION" JOURNAL OF HYPERTENSION, CURRENT SCIENCE, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 16, no. 6, juin 1998 (1998-06), pages 835-841, XP008013099 ISSN: 0263-6352 le document en entier</p>	2
A	<p>CHANNICK R N ET AL: "Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study" LANCET, XX, XX, vol. 358, no. 9288, 6 octobre 2001 (2001-10-06), pages 1119-1123, XP004308211 ISSN: 0140-6736 le document en entier</p>	2
P,Y	<p>HUY HAO DAO ET AL: "AN UPDATE ON THE STATUS OF ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS FOR HYPERTENSION" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 10, no. 11, novembre 2001 (2001-11), pages 1937-1946, XP008013096 ISSN: 1354-3784 page 1942, colonne de gauche page 1943, colonne de droite</p>	2

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR 02/03439

## **Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

## **Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.



## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

## Suite du cadre I.2

La revendication 2 a trait à des composés définis par leurs propriétés pharmacologiques ("un diurétique, un aquarétique, un antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine, un vasodilatateur, un anticoagulant, un inhibiteur des phosphodiesterases, ou un antagoniste des récepteurs de l'endothéline").

Cette revendication couvre donc tous les composés présentant ces propriétés, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels composés.

Par ailleurs aucune des combinaisons de la revendication 2 (sauf celle de l'irbesartan avec l'hydrochlorothiazide) n'a été exemplifiée ou suffisamment décrite pour permettre à la personne de l'art d'effectuer une recherche significative et comparer le contenu de la présente demande avec celui de l'art antérieur.

Cependant, bien que non supportés, 2 composés supplémentaires (autres que l'hydrochlorothiazide, le bosentan ou la prostacycline), spécifiques et clairement définis, ont été mentionnés dans la revendication 2, permettant une recherche significative sur ces combinaisons.

Dans le cas présent, la revendication manque de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les combinaisons de l'irbesartan avec l'hydrochlorothiazide, avec le bosentan ou avec la prostacycline.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/03439

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0454511 A	30-10-1991	FR 2659967 A1	27-09-1991
		FR 2665702 A1	14-02-1992
		AT 167475 T	15-07-1998
		AU 641005 B2	09-09-1993
		AU 7561091 A	21-10-1991
		CA 2057913 A1	21-09-1991
		CS 9100745 A2	12-11-1991
		CZ 287225 B6	11-10-2000
		DE 69129606 D1	23-07-1998
		DE 69129606 T2	17-12-1998
		DK 454511 T3	06-04-1999
		EP 0454511 A1	30-10-1991
		ES 2119764 T3	16-10-1998
		FI 103407 B1	30-06-1999
		WO 9114679 A1	03-10-1991
		HK 1008918 A1	21-05-1999
		HU 67648 A2	28-04-1995
		HU 61284 A2	28-12-1992
		HU 9500555 A3	30-10-1995
		IE 910913 A1	25-09-1991
		IL 97612 A	31-08-1995
		IL 110820 A	27-11-1995
		JP 10279566 A	20-10-1998
		JP 2868313 B2	10-03-1999
		JP 4506222 T	29-10-1992
		KR 175310 B1	18-02-1999
		LT 586 A ,B	27-12-1994
		LU 90279 A9	21-10-1998
		LU 90371 A9	12-05-1999
		LV 10439 A ,B	20-02-1995
		MX 9203586 A1	01-07-1992
		NO 914528 A	17-01-1992
		NZ 237476 A	26-01-1994
		PL 293015 A1	08-02-1993
		PL 166581 B1	30-06-1995
		PL 166403 B1	31-05-1995
		PT 97078 A ,B	29-11-1991
		SG 49053 A1	18-05-1998
		SK 280096 B6	06-08-1999
		RU 2099331 C1	20-12-1997
		US 5352788 A	04-10-1994
		US 5559233 A	24-09-1996
		US 5270317 A	14-12-1993
		ZA 9102072 A	25-03-1992